11

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1910 — THÈSE — N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

PHILIPPE-CHARLES GANTIER
Né à Boulogne (Seine), le 31 mai 1885

ÉTAT ACTUEL DES RECHERCHES

SUR

LA STROPHANTINE

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE DE SON ACTION SUR LE REIN

Président : M. P. DELBET, *Professeur.*

PARIS
IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
JOUVE & Cie, ÉDITEURS
15, Rue Racine (VIe)
—
1910

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

LE DOYEN, M. LANDOUZY

PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	NICOLAS
Physiologie	Ch. RICHET
Physique médicale	GARIEL
Chimie organique et Chimie générale	GAUTIER
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BLANCHARD
Pathologie et Thérapeutique générales	ACHARD
Pathologie médicale	WIDAL DEJERINE
Pathologie chirurgicale	LANNELONGUE
Anatomie pathologique	Pierre MARIE
Histologie	PRENANT
Opérations et appareils	HARTMANN
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET
Thérapeutique	GILBERT
Hygiène	CHANTEMESSE
Médecine légale	THOINOT
Histoire de la médecine et de la chirurgie	CHAUFFARD
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER
Clinique médicale	HAYEM DIEULAFOY DEBOVE LANDOUZY
Maladies des enfants	HUTINEL
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	Gilbert BALLET
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GAUCHER
Clinique des maladies du système nerveux	RAYMOND
Clinique chirurgicale	DELBET QUENU RECLUS SEGOND
Clinique ophtalmologique	DE LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires	ALBARRAN
Clinique d'accouchements	BAR PINARD RIBEMONT-DESSAIGNES
Clinique gynécologique	POZZI
Clinique chirurgicale infantile	KIRMISSON
Clinique thérapeutique	Albert ROBIN

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AUVRAY	CUNEO	LAUNOIS	NOBECOURT
BALTHAZARD	DEMELIN	LECENE	OMBREDANNE
BRANCA	DESGREZ	LEGRY	POTOCKI
BEZANÇON (F.)	DUVAL (P.)	LENORMANT	PROUST
BRINDEAU	GOSSET	LOEPER	RENON
BROCA (A.)	GOUGET	MACAIGNE	RICHAUD
BRUMPT	JEANNIN	MAILLARD	RIEFFEL
CARNOT	JEANSELME	MARION	SICARD
CASTAIGNE	JOUSSET (A.)	MORESTIN	ZIMMERN
CLAUDE	LABBE (M.)	MULON	
COUVELAIRE	LANGLOIS	NICLOUX	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

AU PREMIER DE MES MAITRES

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR PIERRE DELBET

Qui voulut bien porter son attention bienveillante sur mon travail.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX DE PARIS

A MES MAITRES EN MÉDECINE

MM. BARIÉ
FOURNIER (Louis)
BROUARDEL (Georges)
LETULLE

A MES MAITRES EN CHIRURGIE

MM. NÉLATON
OMBREDANNE
DUVAL
LECÈNE

A MES PARENTS

A MES AMIS

Digitized by the Internet Archive
in 2025

https://archive.org/details/etatactueldesrec0000vari

ÉTAT ACTUEL DES RECHERCHES

SUR

LA STROPHANTINE

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE DE SON ACTION SUR LE REIN

Ce n'est certes pas sujet nouveau que de discuter de la valeur thérapeutique de la strophantine, mais la diversité des opinions et la ténacité persistante des auteurs à prôner ou à bannir ce produit si merveilleusement efficace, est le gage d'intérêt le meilleur que nous puissions avoir pour tenter un rapide exposé de la question à l'heure actuelle. Son fréquen- emploi en Allemagne dans le courant de l'année précédente, suivi, malgré les dangers inhérents aux injections intra-veineuses, de succès triomphalement publiés par leurs auteurs et surtout les cas malheureux observés dans les services de nos maîtres de Paris ont encore stimulé l'intérêt qu'on pouvait por ter sur ce mystérieux médicament.

Comme peu de praticiens peuvent avoir la hardiesse de s'affranchir du préjugé qui condamne un produit dont la dose thérapeutique voisine aussi

intimement avec la dose toxique, nous exposerons impartialement, en les discutant et les réfutant même, les conditions qui pourraient s'opposer à son emploi, ou tout au moins à sa généralisation dans la pratique, journalière.

La première objection sérieuse que l'on puisse opposer à l'emploi de la strophantine est la multiplicité des espèces de strophantus employés à sa fabrication. Le Codex nous enseigne pour la digitaline à choisir un produit extrait des jeunes pousses de la plante poussant sur les collines des Vosges et cueillie pendant un certain temps de l'année. Le strophantus d'une activité bien supérieure qui se trouve réparti sur deux continents et dont les variétés sont aussi dissemblables que l'on peut imaginer, n'a pas d'origine réglementée officiellement. Le genre hispidus qui figure au Codex est généralement un mélange ne fournissant qu'une strophantine amorphe. Arnaud, dès l'année 1888, arrivait à cette conclusion qu'il était incapable de donner la strophantine cristallisée. Il y aurait pourtant lieu pour le praticien et le pharmacien de connaître l'origine exacte d'un produit employé.

Cette question, au premier abord si complexe, des strophantus et de la strophantine se réduit bien, en somme, après un examen rapide.

De Candolle, qui baptisa le strophantus il y a un siècle, en décrivait seulement quatre espèces, mais cette prolifique famille des Apocynées s'enrichit bientôt de nouveaux spécimens et dans le courant

du siècle passé, on en comptait, suivant Franchet, environ trente-cinq espèces différentes.

Quelques identifications se produisirent, mais, ajoutons-le, les effets des différents produits ne sont nullement comparables.

On a admis avec Reber (1887) et Holmes en 1892 que les espèces utilisables au point de vue pharmacologique avaient un centre de production situé en Afrique entre le 16e degré de latitude nord et le 33e degré de latitude sud. La limite extrême à l'est et à l'ouest étant constituée par le littoral africain.

Cette restriction admise, il ne peut être question d'employer avec chance de succès les espèces voisines, mais entièrement inefficaces qui croissent en d'autres contrées, tels le *Strophantus Wallichii*, originaire de Malaisie et les semblables espèces importées de la presqu'île de Malacca.

Quelques échantillons en main, la question se résoudra spontanément. Trois espèces sont à retenir : l'Hispidus, le Kombé et le Strophantus gratus identifié au strophantus glabre du Gabon. Pour affirmer ces souvenirs visuels, un simple coup d'œil sur les planches du Muséum suffit. Elles sont jointes au mémoire de Franchet.

Ces plantes sarmenteuses portent des fruits constitués par de longs follicules ligneux fusiformes de dimensions variant de 40 à 50 centimètres.

Ces fruits, garantie unique de l'origine des graines, manquent presque toujours ou sont privés de leurs caractères par des artifices de préparation qui con-

sistent en une torréfaction incomplète et un raclage préalable de l'épicarpe en vue d'une conservation plus facile.

Les semences subissent aussi l'influence néfaste de cette opération ; quoique ne perdant pas sensiblement de leurs qualités, elles deviennent d'une identification difficile en prenant, toutes, même les plus vertes, une teinte brunâtre uniforme.

Les aigrettes appendues, la hampe surmontant la graine sont altérées et pendant la manipulation elles disparaissent rapidement.

On a pu croire que ces parties précisément contenaient avec le duvet soyeux qui recouvre les graines, les principes les plus actifs de la plante. On en donnait pour raison l'irritation violente causée sur les muqueuses conjonctivales et pituitaires par ces parties flottant en suspension dans l'air pendant le transport ou le broyage des graines. M. Catillon ne pense pas qu'il puisse en résulter une diminution d'activité. Déjà Gallois et Hardy leur reconnaissaient une action physiologique spéciale due, selon eux, à l'inéine. Catillon a montré que l'extrait sec extrait des espèces glabres elles-mêmes était doué de ces propriétés irritantes.

En dehors de ces caractères morphologiques basés sur la teinte des semences, la présence et la disposition des aigrettes et des duvets, l'observation du hile ou insertion du funicule peut donner des renseignements précieux.

Il en est de même du sillon caractéristique que

présente la moitié supérieure de la face ventrale de la graine.

Ces caractères d'observation plus difficile il est vrai sont de beaucoup supérieurs aux précédents, nous en donnerons pour preuve le peu de résultats obtenus avec les espèces trompeuses du Zambèze dont le tégument laineux à l'excès recouvre une graine maigre et aplatie. Ces graines sont en effet dépourvues d'activité.

Pourrait-on tirer de l'observation ou d'un essai rapide quelques garanties du produit?

Catillon recommandait le premier le choix de semences pourvues d'odeur vireuse ou mieux d'une odeur pénétrante que simule bien faiblement la farine de lin. Des auteurs ont conseillé d'en apprécier l'amertume, mais ce procédé n'est pas recommandable ; outre que le goût en est atroce, il est des plus infidèles dans ses enseignements.

Considéré comme poison d'épreuve et recette secrète pour la préparation des flèches empoisonnées, le strophantus a été longtemps protégé par le fanatisme des indigènes. On n'obtenait que des échantillons recueillis çà et là et des mélanges les plus disparates où les strophantus laineux inactifs se joignaient aux redoutables espèces glabres du Gabon contenant jusqu'à 23 o/o d'extrait actif.

Mais à l'heure actuelle, les peuplades africaines ont compris qu'elles avaient en main un produit lucratif et de culture spontanée ; aussi rapportent-elles volontiers de la forêt équatoriale les espèces

recherchées par les Européens. Plusieurs de nos colonies la fournissent en quantité appréciable.

Avec des semences sélectionnées soigneusement comme elles le sont à l'heure actuelle il est permis d'accorder plus de confiance à ce produit autrefois si discrédité.

Evitons encore deux écueils : l'emploi de semences préalablement épuisées par l'alcool ; dans ce cas les espèces à duvet ont des poils collés et un aspect poisseux ; pour les espèces glabres, les graines sont déprimées en leur surface et ne présentent pas leur réplétion habituelle.

Reconnaissons, qu'avec des connaissances botaniques à peu près nulles, il nous a été possible après un premier examen d'identifier chacune des espèces.

Peut-être éprouverait-on quelque difficulté dans un examen individuel, mais la sélection en comparaison avec des échantillons donnés est des plus simples et des plus recommandables. On s'étonne même de l'aventure burlesque du droguiste naïf présentant des semences de *Kickxia africana* pour des graines de strophantus ; leur forme contournée en S allongée est des plus caractéristique. Peut-être pourrait-on croire devant l'insistance qu'il montra devant une compétence des plus éclairée que cette naïveté frisait de bien près le cynisme du mercantile. On sait avec quelle facilité se fait le mélange des cafés dans le commerce et les résultats lucratifs qu'en peuvent tirer leurs auteurs.

Ne cherchons pas à accumuler cependant les diffi-

cultés que l'on peut rencontrer dans le choix d'une espèce fixe de semence. Le strophantus glabre du Gabon semble en effet une espèce si simple à sélectionner dans les mélanges qu'on s'étonne de le voir écarté depuis longtemps pour les préparations. Il faut en voir la raison en ce fait que l'on a employé pendant une longue période de temps les teintures alcooliques de strophantus. La teneur des semences dix fois supérieure à l'hispidus en principe actif donnait un produit dangereux. Identifiée au principe actif d'un autre poison africain, l'ouabaïo. Arnaud donna le nom de ouabaïne ($A^{30}H^{46}O^{12}$) à ce corps qu'il considère comme l'homologue inférieur de la strophantine du kombé ($C^{31}H^{48}O^{12}$). Ce glucoside, légèrement plus actif, mais identique en ses propriétés physiologiques à la strophantine, dévie à gauche la lumière polarisée d'une quantité sensiblement égale à celle que dévie à droite la strophantine du strophantus kombé. Ce phénomène a retenu notre attention car il nous a été donné d'observer à l'hôpital Laënnec au cours de l'anesthésie chirurgicale par la scopolamine-morphine des accidents dont l'un se termina par la mort et que l'analyse chimique la plus délicate du produit ne parvint pas à expliquer.

Or la scopolamine alcaloïde analogue à l'hyoscine présente un isomère d'action différente sur la lumière polarisée : l'un est d'une activité moyenne, l'autre est puissamment toxique même aux faibles doses employées en thérapeutique. Il y a là pour des chi-

mistes compétents un travail plein d'intérêt à poursuivre au sujet des strophantines.

Leurs conclusions éclaireront sans doute d'un jour nouveau certaines actions obscures et controversées qu'a la strophantine en certains cas sur le système nerveux, le sympathique et l'appareil rénal en particulier.

Ces restrictions écartées il est tout indiqué d'opérer sur un produit défini telle qu'est la strophantine ouabaïne après cristallisation type. Il paraît même avantageux d'employer, avec les procédés rigoureux de dosage d'aujourd'hui, un produit aussi actif que celui-ci plutôt qu'un autre susceptible de variation, et à plus forte raison qu'un produit amorphe de teneur à peu près indéterminée.

Nous condamnerons les teintures dont la teneur varie étrangement suivant les graines employées, suivant le titre de la teinture (que l'on a unifié il est vrai en France), suivant les températures où l'on opère, suivant le degré de l'alcool employé, suivant enfin la durée de l'épuisement. Qu'il nous soit permis de ne pas insister sur le nombre de combinaisons possibles pour obtenir les résultats les plus différents avec des facteurs aussi nombreux et aussi variables, que toutes ces conditions particulières de préparation.

Pour Fraser, Hanaûseck, Helbing et Hartwich l'analyse qualitative des graines se réduisait comme nous l'avons vu à en apprécier l'amertume. Les semences épuisées de strophantine par l'alcool

avaient disaient-ils une amertume beaucoup moindre.

Nous pensons, après l'avoir essayé par nous-même, qu'il est difficile d'apprécier des degrés dans des sensations aussi violentes.

On a cherché à révéler la présence de la strophantine par une réaction caractéristique. Helbing mouillait la coupe de la graine avec le perchlorure de fer et une quantité d'acide ; il prétendait que la coloration vert émeraude qui se produisait était l'indice de la pureté du produit. Hartwick donnait cette réaction comme bonne pour la teinture et l'extrait, mais insuffisante pour la strophantine elle-même. Fraser conseille d'employer une goutte d'acide sulfurique concentré ; il n'admet pas comme Helbing la présence de teinte brunâtre comme preuve d'impureté et nous nous rangeons à cet avis.

Ces teintes variables seraient dues à différents degrés d'oxydation des parties. La coloration émeraude devient jaune vert au bout de cinq minutes ; vert brunâtre au bout de vingt minutes et enfin d'un gris verdâtre et même d'un brun sale au bout d'une heure environ.

Sous le microscope, disons-le en terminant, le diagnostic s'affine, le vert éclatant tirant sur le bleu siégeant sur l'albumen est caractéristique des bonnes espèces.

Ces réactions simples à observer permettent de dépister la falsification par épuisement alcoolique des semences. On tient là une réaction exacte, comparable à la réaction de la digitaline qui ne se produit

qu'en présence du perchlorure de fer avec une belle coloration bleue.

La strophantine étant un glucoside est aussi capable d'être dosée par réduction de la liqueur de Fehling ; il suffit de la faire digérer en présence d'un acide faible ; 10 centimètres cubes de liqueur cupropotanique sont décolorés par 15 centigrammes de strophantine. La strophantine cristallisée enfin est susceptible d'un dosage très exact par son action polarimétrique. Nous avons vu quel intérêt il y a même à comparer les différentes déviations fournies par les deux produits strophantine et strophantine ouabaïne.

Toutes ces considérations nous permettent donc d'accorder à notre produit le crédit que mérite tout corps cristallisé et bien défini.

En possession d'un médicament d'origine connue ; de préparation et de purification minutieuses et d'un dosage pondéral absolument rigoureux nous avons entrepris de constater les effets si discutés de ce produit et d'analyser en partie l'action sur le rein de la strophantine que l'on tend à employer aujourd'hui comme diurétique de dernière urgence.

Cette action est signalée dans toutes les observations malgré l'avis des premiers auteurs et des précurseurs qui ne voulaient voir un diurétique que dans l'extrait de strophantus ou ses teintures et refusaient cette action rénale au produit cristallisé : la strophantine.

L'action rénale du strophantus est à peine signalée

dans la célèbre communication de Pélikan et Vulpian à l'Académie.

Bert, Gley, Laborde, Eloy et Huchard en parlent incidemment à propos de son action cardiaque. Bucquoy dès 1887 fait le premier avec la strophantine « pure »,découverte par Catillon,les premières expériences et observations cliniques. De cette époque datent les discussions innombrables sur l'action cardiaque de la strophantine. Les premiers auteurs voyaient en cette substance un poison à action élective sur la fibre musculaire cardiaque comme la digitaline, la scillaïne, la convallarine, l'antiarine et la thévetine décrites toutes à cette époque.

Cette idée régnait maîtresse et la diurèse produite elle-même était considérée comme constitutive de l'hypertension et de l'activité extraordinaire du myocarde. On considérait alors la strophantine comme diurétique indirect.

Après les communications de M. Gley on admit que les actions de la strophantine et de l'ouabaïne étaient des actions réflexes issues d'une irritation bulbo-médullaire.

Cet auteur, avec Germain Sée, donnait en plus au produit une action généralisée à tout l'appareil cardio-vasculaire ; l'augmentation de pression s'expliquait non seulement par l'hypertonie du myocarde mais aussi par une constriction intense des vaisseaux commandée par les nerfs vaso-moteurs. Nous avons répété l'expérience qui consiste à faire agir une

goutte de la solution à $\frac{1}{2000}$ de strophantine sur la membrane interdigitale de la grenouille. Cette action *in situ* est nulle. Plus convaincantes que cette expérience bien schématique nous paraissent les conclusions de Bucquoy et de Fraser basées sur l'observation clinique ; ces auteurs nient énergiquement toute action vasculaire. L'action de la strophantine est pourtant efficace à ces doses minimes.

Elle agit sur le cœur à la dilution de 1/50.000 alors qu'il faut à la digitaline une concentration de 1/4.000.

A cette théorie nerveuse succéda une troisième théorie exposée principalement par Mairet et Combemale, théorie entièrement basée sur la constatation de lésions des viscères. Ces auteurs expliquaient en grande partie l'action de la strophantine par des phénomènes d'irritation violente exercée sur les divers appareils de l'organisme.

Ils montraient comme preuve les suffusions sanguines étendues observées sur l'endocarde du ventricule gauche, les congestions violentes du poumon avec œdème et une congestion hépatique considérable. Ces auteurs montrent que l'hypertension considérable n'était pas seule en cause dans la production de ces lésions, leurs expériences indiquaient que cette augmentation de pression était tout à fait passagère et dans les cas les plus efficaces ne durait pas plus de deux heures. Ces auteurs n'analysèrent pas cependant l'action intime de la strophantine sur les tissus et nous devons à M. Lemoine de Lille d'avoir

démontré l'existence d'une néphrite strophantidienne, présentant, disait-il, des lésions assez analogues aux lésions produites par l'ingestion de la cantharidine. Nous exposerons en quelques mots après examen de nos expériences et analyse comparative des coupes d'organes prélevées ce qu'il faut en penser.

Rappelons en dernier lieu les travaux entrepris en Allemagne par Magnus notamment ; cet auteur observa, en particulier sur l'intestin des chats, après injection de doses élevées de strophantine, des lésions viscérales constatées jadis macroscopiquement par les premiers auteurs mais qu'une fine technique histologique lui permet de suivre dans l'intimité des organes.

Plus récemment encore les Américains Hatcher et Bailey étudient sa transformation dans le tube digestif.

La susceptibilité de l'homme étant comparable à celle des carnivores et des herbivores suivant les régimes observés, ces auteurs donnent une variation de toxicité de 0,0002 à 0,0005 suivant l'état du tube digestif, suivant les poussées congestives normales ou pathologiques. Son action relatée dans un travail remarquable porte sur toutes les strophantines employées, serait fonction de l'alimentation elle-même.

Ces travaux ne font que contrôler une opinion *a priori* bien vite prise lorsque l'on considère les variations considérables de toxicité de la strophan-

tine suivant la voie d'introduction dans l'organisme. Un poison très actif que nous prendrons pour comparaison comme connu du public, le sulfate de strychnine, est trois fois plus actif par la voie sous-cutanée seulement que par injection simple ; la voie veineuse n'est que deux fois plus active que la voie hypodermique. Avec la strophantine rien de pareil ; pour les animaux inférieurs même la dose minima mortelle varie en proportions considérables suivant la voie d'introduction. Elle est vingt fois moindre pour la voie musculaire que pour la voie gastrique chez la grenouille.

Les gastéropodes eux-mêmes, qui présentent vis-à-vis de certains alcaloïdes éminemment toxiques, la digitaline entre autres, des phénomènes de résistance et d'idiosyncrasie si remarquables, n'échappent pas à cette action puissante de la strophantine. Les animaux supérieurs, en raison de l'importance capitale qu'ont prise les fonctions circulatoires, présentent des susceptibilités encore exagérées ; la dose minima mortelle est assez élevée pour la voie gastrique : un lapin vigoureux de 3 kilos a résisté à un total de 11 centigrammes de strophantine ouabaïne cristallisée du glabre pendant une durée de douze jours, et cela à doses croissantes de 1 centigramme, 2 centigrammes, 3 centigrammes tous les deux jours. Ce qui prouve qu'il n'y a pas accumulation par la voie gastrique.

Il n'y a pas accoutumance à invoquer dans ces faits comme il se produit pour l'abrine la ricine par

exemple ainsi que l'a montré Erlich, par la formation d'anticorps. Un lapin vigoureux et indemne de toute opération préalable a résisté à la dose bien supérieure de 12 milligrammes par kilo de poids administrés d'emblée. Nous sommes bien loin de ces limites et nous verrons qu'à propos d'accoutumance et d'accumulation il n'en est plus de même avec la voie intra-musculaire profonde et surtout les injections intra-veineuses. Quoi qu'il en soit la voie hypodermique est *quatre-vingt fois plus active* et enfin la voie veineuse *cent soixante fois plus active* que la voie gastrique.

Ces chiffres sont établis d'après les expériences de Maurel.

Voie gastrique.....	0,04
Voie hypodermique.....	0,0005 (80 fois plus active)
Voie veineuse.. moins de	0,0003 (près de 2 fois plus).

M. Catillon était arrivé à des résultats un peu plus faibles avec sa strophantine ouabaïne de glabre. La voie stomacale est on le voit ici d'un meilleur rendement avec ce dernier produit que dans toutes les autres formes de strophantines employées ; celles d'origine étrangère notamment.

Elle est par voie musculaire.....	30 fois plus active
Elle est par voie veineuse.....	86 —

Une comparaison frappante résultant de ces considérations est à retenir : l'injection intra-veineuse

à 1 milligramme de strophantine pure cristallisée est presque plus active que l'ingestion brusque de 400 granules administrés par voie buccale.

La meilleure preuve d'innocuité du poison par la voie gastrique, consiste en ce fait, rapporté de longue date par les explorateurs, que les indigènes sucent les plaies envenimées par le poison des flèches. C'est ce qu'on peut faire après les piqûres de reptiles à condition d'avoir une muqueuse buccale en intégrité absolue, la moindre porte ouverte si minime fût-elle sur le courant sanguin est suffisante pour entraîner les phénomènes graves et le plus souvent mortels, causés par hémolyse des globules sanguins.

Il serait naturel d'admettre en présence de ces faits et surtout après les observations d'autopsies d'animaux en expérience dont le sang nous a paru liquide, sans caillots volumineux, mais épais et poisseux, qu'on se trouve en présence d'un poison à action hémolysante, voisin des toxalbumines.

Or il ne paraît pas à l'heure actuelle que l'on puisse déceler une modification quelconque du plasma sanguin ainsi que l'a montré Maurel (expérience LIX).

Nous avons noté pour notre part que dans les nombreux examens cytologiques des urines recueillies chez les animaux strophantinés les hématies dans les cas d'hématurie présentaient même aussitôt après le prélèvement des caractères de déchéance marquée, en particulier des déformations de contour et un aspect crénelé.

Les travaux tout récents de Vanderwelde ne permettent pas d'attribuer à la strophantine une action hémolysante. Ajoutons cependant, comme nous le verrons par la suite, que dans des circonstances favorables, nous avons obtenu (expérience II) une urine riche en pigments et contenant en suspension faible des masses colloïdes présentant l'aspect du tapioca léger cuit à l'excès. Il nous a paru logique après examen histologique des lésions de le considérer comme un exsudat protoplasmique.

Si on ne pouvait même reprocher à la strophantine une action nocive sur les éléments du sang, on ne peut nier qu'elle est douée d'une propriété irritante sur les vaisseaux, lorsqu'elle pénètre dans la circulation. Contrairement à l'avis émis dans la *Gazette des Hôpitaux* du mois dernier, nous ne pensons pas que le coup de bélier donné par la violente impulsion cardiaque et l'hypertension seuls puissent être accusés des processus hémorragiques observés dans les viscères à l'autopsie des animaux intoxiqués par la strophantine. Ces lésions bien connues : pointillés hémorragiques de l'intestin, hémorragies dans la zone corticale du rein et le long des artères droites s'insinuant entre les pyramides, congestion des muqueuses, suffusions sanguines légères sur l'endocarde ou étendues dans le tissu sous-pleural ; toutes ces lésions nécessitent un état spécial du conduit vecteur.

Pour que le tuyau cède sous la pression des eaux il faut la tache rongeante de la rouille.

Sur les artères et artérioles qui ont donné naissance aux hémorragies nous observons les lésions de l'endartérite aiguë. Deux phénomènes la décèlent cliniquement, cette légère élévation thermique que citent même tous les auteurs allemands, la mettant sur le compte d'une infection légère par asepsie insuffisante.

Dans les lésions artificielles produites par injection de substances caustiques ou irritantes dans les vaisseaux qui s'accompagnent d'endartérites, Sydney-Philipps, Barié ont trouvé ce phénomène comme constant, il n'est pas permis de douter de l'action irritante de la strophantine sur les épithélium, endothélium vasculaire et surtout épithélium rénal.

Il semble que le produit porte son action sur le protoplasme des cellules du rein sans prédilection bien marquée pour une certaine partie de l'arbre urinaire. Il suffit dans la production expérimentale des lésions de laisser le temps à l'intoxication de s'étendre à chacune de ces parties. Les altérations du rein qui en résultent et que nous analyserons en détail dans nos observations consistent en général en une congestion massive de l'organe en petits foyers hémorragiques, en albuminurie et en polyurie.

Cette polyurie comme nous le verrons est très variable suivant les modes d'administration du médicament. Les éléments normaux de l'urine ne sont pas sensiblement modifiés, l'urée en particulier, aussi considère-t-on la strophantine comme un diurétique aqueux capable, par irritation du parenchyme rénal,

de produire une augmentation de taux des urines en diminuant en même temps leur densité.

Ce sont là les caractères d'un diurétique mécanique agissant par hypertension et irritation locale.

Les auteurs ne sont pas d'accord pour accorder d'une manière égale ce pouvoir diurétique au strophantus et à son principe actif la strophantine.

Germain Sée ne lui accorde aucune action diurétique, Stewart une action légère, Dujardin-Beaumetz et Bailly lui accordent une action diurétique très prononcée. Il est vrai que la posologie est massive chez ces auteurs. Beaumetz dit textuellement : « Son pouvoir diurétique est si intense qu'elle va jusqu'à provoquer l'hématurie. » Malgré cette constatation reprise par un de ses élèves dans sa thèse, il ne veut pas croire à l'existence des lésions rénales.

C'est ainsi qu'on peut voir en deux ouvrages parus au cours de la même année considérer la strophantine comme douée d'un pouvoir diurétique énergique et de suprême recours ou bien dénuée totalement de cette propriété.

Il est un fait incontestable, c'est que pour obtenir cette action les cliniciens doivent employer des doses considérables par la voie stomacale. D'après les observations que nous avons faites dans le service de M. Barié il ne semble pas, ajoutons-le, qu'il en résulte quelque dommage. La tolérance est en effet parfaite même aux doses ultra-thérapeutiques lorsqu'on s'est assuré de la résistance du filtre rénal ; ou même que la lésion rénale existante est fonction de la

lésion cardiaque. Si M. Danielopoulo avait été témoin d'un cas d'insuffisance rénale suraiguë aussi typique qu'on a pu l'observer dans le service de M. Barié, accident dû, sans doute possible, à l'injection intra-musculaire pourtant de strophantine, il ne conseillerait pas l'expérience dangereuse de donner indifféremment aux asystoliques par voie intraveineuse la strophantine comme moyen de diagnostic. La dose qu'il conseille est en effet massive (1 milligramme de strophantine de Merck en une séance). Pareille énergie thérapeutique figure rarement du reste dans les observations de l'auteur répétées plusieurs jours de suite à vingt-quatre heures d'intervalle. Elle produirait une diurèse considérable de 3 à 5 litres chez un cardiaque arrivé au stade des lésions rénales tandis qu'elle serait sans effet chez un néphrétique arrivé à la période d'insuffisance cardiaque.

Nous pouvons ajouter que la lésion rénale peut être assez avancée pour ne plus répondre à l'excitant dans les néphrites chroniques par exemple. Dans le second cas, le médicament serait sans effet, mais non sans action, pouvons-nous ajouter, car nous verrons quelle est la susceptibilité du rein atteint de néphrite vis-à-vis de la strophantine.

Il y a dix ans encore on croyait que le principe irritant de l'extrait de strophantine résidait dans les sous-produits de la préparation de la strophantine.

Planchon incriminait la résine poisseuse contenue dans les semences et lui accordait par analogie avec les balsamiques résineux (santal, copahu, etc.) une

action irritante sur le rein. Les auteurs décrivaient pendant l'emploi du strophantus des accidents de néphrite strophantidienne. Nous prouverons par nos expériences au cours desquelles nous avons employé la *Strophantine pure cristallisée*, toujours identique à elle-même et en solutions aqueuses isotoniques au sérum sanguin, que cette action irritante est le propre de la strophantine elle-même. Nous ferons ainsi la preuve de l'existence de la néphrite *strophantinienne*. On ne pourra incriminer ici l'action irritante d'un liquide alcoolique comme on peut le supposer dans les expériences antérieures où des solutions de teinture au taux élevé de 20 o/o d'alcool étaient généralement employées.

ÉTUDE CLINIQUE

Après les résultats surprenants obtenus par M. Vaquez et notre ami Leconte avec les injections de strophantine intra-veineuses, résultats publiés à la Société médicale des Hôpitaux dans la fin de mars 1909, nombre de nos maîtres des hôpitaux de Paris réagirent contre la généralisation possible d'une méthode qui leur avait donné quelques déboires. M. Hirtz le premier dans la séance du 2 avril 1909, dit préférer, après un cas de mort observé chez un scléreux, les injections intra-musculaires profondes. Avec la strophantine pure cristallisée préparée par Catillon, dit-il, on est sûr d'avoir en main un produit pur et invariable à formule chimique déterminée. Il la préfère à toute autre strophantine, à l'amorphe surtout dont la teneur dans les meilleures n'est que des neuf dixièmes de principes actifs. La strophantine pure ainsi que nous avons pu aussi l'observer est indolore en ces injections intra-musculaires.

M. Chauffard, malgré de bons résultats obtenus au début, observe deux cas malheureux terminés par la mort. Le premier, un vieux scléreux, ne donnait guère prise à une action efficace du médicament.

L'action que le glucoside a eu dans ce cas étant difficile à déterminer et ne nous intéressant pas directement, les lésions causées étaient difficiles à apprécier.

Le second malade, jeune homme de dix-neuf ans, présentait des signes d'asystolie confirmée. Le foie était volumineux et très douloureux, il y avait du subictère, les hématies étaient au nombre de 6 millions 400.000 par millimètre cube. Les urines étaient légèrement albumineuses.

A 11 heures du matin, on pratique une injection intra-veineuse de 0,0005 de strophantine cristallisée de Merck, dose considérée comme minime par M. Vaquez. Après la piqûre, sensation de froid intense et dyspnée, nausées et vomissements, le malade urine dans son lit, le pouls n'est plus perceptible et à midi dix ; malgré les soins les plus empressés, tout espoir était perdu.

L'insuffisance rénale était pourtant peu apparente, cependant cette hypothermie observée chez le malade, est déjà un symptôme révélateur ; l'autopsie ne fut pas pratiquée.

Citons comme observation malheureuse dans des cas de lésions rénales préexistantes le cas de Von den Velden (1906) où la mort survint chez un néphritique dix minutes après l'injection ; citons le malade de Liebermeister (1908) à peu près anurique qui succomba à l'injection intempestive du médicament.

Les cas de Hedinger, de Kottmann, de Hœffner et même le cas malheureux de M. Vaquez où nous

retrouvons toujours une lésion rénale qui aurait dû contre-indiquer l'emploi de la strophantine. M. Vaquez dit lui-même d'écarter cette médication dans les cas d'insuffisance rénale et réagissant contre les Allemands Hœffner et Liebermeister entre autres, ou les partisans de Frænkel comme Danielopoulo, il condamne son emploi dans le mal de Bright et les néphrites chroniques.

Nous citerons encore quelques observations malheureuses de cette action élective sur le rein qui contre-indique ce médicament merveilleux qu'est la strophantine si rapide et énergique dans son action bien limitée au muscle cardiaque. Mayeur l'a vu augmenter l'albuminurie, la diurèse était nette mais l'albumine quoique plus diluée était en proportion plus grande que lorsque les urines étaient rares.

Un autre cas où le traitement était peu indiqué (il s'agissait d'œdèmes cachectiques chez un tuberculeux cavitaire) fut suivi d'albuminurie massive. Hutchinson, qui employait la strophantine comme agent de diurèse énergique pour faciliter la migration des calculs dans les coliques néphrétiques, faisait preuve d'ingéniosité d'autant mieux que la strophantine est légèrement anesthésique mais manquait de prudence ; les lésions du rein qui accompagnent d'ordinaire la lithiase semblant contr'indiquer son emploi.

Les lésions plus graves observées dans l'emploi de la strophantine sont signalées par Dujardin-Beaumetz et par Cazeaux dans sa thèse de Paris en 1887 ;

l'intérêt de certaine observation III de ce dernier nous oblige à la reproduire ici intégralement.

Louis M...,âgé de soixante-quatre ans,rentre le 30 octobre à l'hôpital Cochin pour une gêne respiratoire et un gonflement des membres inférieurs qui ne lui permettent plus de travailler.

Son père et sa mère sont morts de vieillesse.

Atteintes antérieures de rhumatisme qui l'ont obligé à garder le lit à plusieurs reprises. Il ne croit pas avoir eu précédemment d'œdème. Le malade a un catarrhe des bronches. Traits émaciés, yeux excavés Orthopnée. Submatité et râles aux bases.

Œdème des membres inférieurs étendu jusqu'au scrotum. Oligurie. Albuminurie avant le traitement.

7 novembre. — Sept cents grammes d'urine. On donne l'extrait de strophantus le 10 novembre, 100 grammes d'urine ; le 11 novembre 950 ; le 12 novembre 1.000 ; le 13 novembre, 1.020 ; le 14 novembre 1.000 ; le 15 novembre 2.000 ; le 16 novembre 2.000 ; le 17 novembre 2.400 ; le 18 novembre 2.700 ; *légère hématurie ;* le 19 novembre 2.500 ; le 20 novembre 2.600. Albuminurie massive 1 gramme ; le 21 novembre 2.800 ; le 22 novembre 1.100 (chute brusque de la diurèse). *Hématurie très nette.* Albuminurie 1 gramme ; le 23 novembre 900. *Hématurie très prononcée.* Albumine 2 grammes ; le 24 novembre 900. *Hématurie accentuée* encore.

On donne 1/10 de milligramme de strophantine cristallisée,

à l'état de strophantine amorphe, la diurèse reprend, 1.200 grammes.

26 novembre. — Mille cent grammes d'urine. Albumine 1 gramme ; 27 novembre, diarrhée ; le 28 novembre 800 grammes seulement. *Hématurie très prononcée* qui va en s'aggravant ; le 30 il n'y a plus que quelques gouttes d'urines *sanguinolentes*.

Peut-on raisonnablement nier l'existence de l'intoxication massive de l'arbre urinaire après pareil tableau clinique.

Notre maître, M. Barié a été un des premiers à tenter les injections de strophantine en France ; ses expériences remontent à 1895 et 1896, voulant agir vite au lieu d'attendre l'action un peu lente de la digitale qui ne se fait sentir que dans les trois jours, (même après injection intra-veineuse) il employa une solution de strophantine cristallisée à la dose d'un demi-milligramme. Dans un cas il n'y eut aucun résultat, malgré adjonction de diurétiques. L'oligurie persista, empira bientôt et le malade mourut avec l'aspect clinique d'un sujet succombant à l'insuffisance rénale. L'autopsie pratiquée montra un rein résistant à la coupe, violacé. On voyait la saillie des glomérules dans la zone corticale, il y avait des points ecchymotiques, dus à la dilatation des vaisseaux causée par la congestion et aussi la rupture des petits vaisseaux glomérulaires.

L'examen histologique fut fait par le professeur

Cornil, il trouva des infiltrations de globules rouges et des amas nodulaires de cellules lymphatiques.

Les cellules des tubes contournés paraissaient présenter un état trouble, granuleux.

L'aspect général était celui d'une néphrite suraiguë née sous l'influence de substance irritante.

Schneider, dans la même séance de la Société médicale des Hôpitaux, cite aussi le cas d'un asystolique traité par injection d'un demi-milligramme qui mourut très rapidement d'urémie suraiguë.

OBSERVATIONS EXPÉRIMENTALES

Profitant de l'obligeance de notre maître M. Letulle qui a bien voulu honorer notre travail de ses lumières, nous avons entrepris nos expériences pour confirmer par un examen histologique indiscutable les lésions que nous faisait pressentir la clinique.

Quelques auteurs avaient décrit les altérations causées par la teinture alcoolique. Combenalle et Mairet trouvaient « la substance corticale irrite ; la teinte se dégradant progressivement de la substance intermédiaire vers le bassinet ». Dans leur expérience VI dirigée contre les théories émises par MM. Gley et Lapicque, ils constatent des suffusions sanguines sous l'endocarde et les endothéliums vasculaires, les reins leur paraissent lésés et ils comparent les lésions à celles produites par le phénol ou les sels de mercure. L'aspect bilieux de l'urine qui contient du sang les frappe et ils comparent l'urine des animaux en expérience à celle des individus atteints de la fièvre bilieuse hématurique du Sénégal. Ce sont ces premières expériences du reste qui ont montré la prépondérance du rôle irritant de la strophantine dans ses actions sur l'organisme.

M. Grognier, médecin de la marine, dans son étude expérimentale sur la strophantine consigne en chacune de ses observations des lésions rénales bien trop succinctement, en ces quelques mots rapides nous lisons en effet. — Observation I : reins nettement irrités. — Observation II : reins vivement congestionnés. — Observation III : reins plus congestionnés que de coutume ; pyramides couleur lie de vin. — Observation VI : reins irrités dans la substance centrale et intermédiaire. — Observation VII : zone interne couleur lie de vin. — Observation IX : pointes des pyramides irritées, hématurie. — Observation X : urines verdâtres (chien). — Observation XI : reins congestionnés à la pointe. — Observation XV : rein droit irrité. — Observation XVI : rein assez vivement irrité. — Observation XVII : reins vivement congestionnés presque noirs. — Observation XVIII : reins rosés. — Observation XX : reins irrités dans la substance médullaire.

La thèse de Mayeur couronnée par l'étude histologique du professeur Lemoine de Lille est venue préciser les lésions jusqu'alors très discutées et même niées de la néphrite strophantidienne. Comme Mairet il constate des hémorragies dans le rein congestionné et dilaté qui affecte dit-il (et cette heureuse comparaison se justifie en effet presque dans tous les cas) la forme d'une pyramide triangulaire.

Dans les lésions récentes dont le début remonte à moins d'une heure, dit M. Lemoine, on observe une distension exagérée des vaisseaux. Le bouquet glo-

mérulaire est gonflé. L'épithélium paraît sain. Nous verrons ce qu'il faut en penser.

Dans les lésions observées vers le troisième jour, le rein est œdématié, nous verrons que ce phénomène est souvent plus précoce dans son apparition. Il y a, dit l'auteur, infiltration du stroma par des cellules rondes, les cellules épithéliales sont ratatinées, leur noyau est à peine visible dit-il. Dans les lésions anciennes remontant à douze jours par exemple, on voit une glomérule ratatinée avec un grand espace vide, il n'y a jamais, dit l'auteur, de croissant albumineux. Nous discuterons ce point dans nos expériences. L'épithélium est granuleux, les cellules ratatinées à la deuxième période sont ici boursouflées dit l'auteur, d'autres sont comme exprimées. Ici on peut voir des cylindres dans le tube. Les anses de Heule et le tube resteraient intacts pour l'auteur. Ces lésions se révélant cliniquement par de la polyurie avec des urines troubles et albumineuses assez semblables à celle des scarlatineux firent décrire à Lemoine la néphrite *strophantidienne*.

Mayeur cependant emploie des doses massives pour des cobayes qui sont ses sujets le plus souvent en expérience. Pour les chats les doses qu'il emploie sont mieux comparables aux doses thérapeutiques en usage pour l'homme, mais ces animaux ne font que peu de lésions rénales comme carnivores, ainsi que l'ont montré Hatcher et Bayley et les Allemands Toms et Magnus ils ont des lésions prédominantes sur l'intestin. Mayeur de plus emploie un produit

aussi peu défini que pouvaient être les teintures avant le Codex de 1908 et son instrument de mesure rigoureuse est le compte-goutte !

La teinture qu'il *croit être obtenue* par le strophantus hispidus, espèce bien instable qui n'est souvent qu'un mélange hétérogène, est de son avis même très variable en ses effets.

Ce sont ces considérations qui nous ont poussé, ainsi que l'attrait que la question avait eu pour nous dans le service de notre maître, M. Barié, à entreprendre ces modestes expériences qui ont cependant le mérite de reposer sur des données rigoureuses et bâties sur des matériaux bien définis.

OBSERVATION I

Lapin n° 1. — Mâle très vigoureux, pesant 2 kgr 580. On n'a pas pu recueillir les urines mais l'animal paraît très sain.

Le premier jour de l'expérience on a voulu par une dose massive voisine de la dose mortelle produire des lésions rénales importantes.

Expérience du 1er septembre. — A 2 h. 35 du soir, on injecte dans la veine marginale de l'oreille gauche une ampoule de strophantine cristallisée de 0,0004, la dose mortelle est de 0,0002 par kilo, nous sommes donc bien près de la limite, le lapin pesant 2 kgr. 500. Accélération des battements du cœur, puis parésie assez accentuée, crises de dyspnée passagère, l'animal n'urine pas. On place sous la cage de l'animal deux cuvettes émaillées. On ne recueille pas même trace d'urine. L'animal est mis au régime ordinaire, il mange et ne paraît pas incommodé.

A 5 heures, injection d'une nouvelle dose de une ampoule un quart à 0,0004 par ampoule, soit 1/2 milligramme. Phénomènes plus accentués encore.

Dyspnée presque continuelle au lieu de passagère et paroxystique qu'elle était auparavant, résolution musculaire plus complète.

A 6 heures du soir l'animal en catatonie garde la position

qu'on lui donne, il garde une patte dressée, on le couche, il reste en cette position, même dorsale, cependant pas de paralysie ; car en l'excitant vivement par une piqûre par exemple, il fuit au fond de son box.

Dans la soirée, à 8 heures, l'animal revient peu à peu à l'état normal.

2 septembre. — A 10 h. 20, injection de 0,0005 (Catillon) dans la veine marginale de l'oreille droite, la gauche étant maintenant imperméable, des précautions d'asepsie minutieuses ont cependant été prises. Symptômes moins accusés encore que la première fois. Crises de dyspnée passagère, l'animal urine pendant le transport à sa cage. Toute la journée état normal, pas d'urine.

Le 3 septembre. — A 9 h. 40 du matin, injection dans la veine marginale droite d'une ampoule à 0,0004 qui n'est pas la dose toxique, l'animal pesant 2 kgr. 500 et ayant parfaitement résisté à 1 milligramme le premier jour. On injecte la valeur d'un quart d'ampoule, soit en tout 5 dixièmes de milligrammes. La mort doit survenir en une heure environ, mais aussitôt l'injection, détente brusque de l'animal, diurèse considérable d'urine sombre. Exophtalmie considérable soulevant les replis conjonctivaux, l'œil insensible présente de la mydriase, exaction sympathique musculaire. Résolution complète.

Le tout a duré à peine huit secondes. Ouverture rapide de la cavité générale, le cœur est moins gros que celui du n° 2, paraît normal, contracté en systole, il n'y a pas les gros caillots du n° 2.

Estomac très hyperémié. Suffusions sanguines sous la plèvre du poumon droit particulièrement, les reins ne sont

pas très gros, ils pèsent moins de 7 grammes au lieu de 11 que pèsent ceux du n° 2.

Le foie est très congestionné, noirâtre, n'a pas d'aspect graisseux.

Examen des urines. — Les urines sont foncées, teinte de bouillon, presque ictériques. La réaction de Gmelin n'est pas caractéristique, on doit donc se trouver en présence de pigments d'origine sanguine. Elles contiennent en suspension de petits amas très réfringents, incolores, comparables aux grains cuits à l'excès du tapioca, près de se délayer dans le liquide ; en faisant tourner le vase où on conserve l'urine en présence d'un cristal de thymol, on voit ce dépôt ruisseler lentement en adhérant aux parois du vase.

L'examen après centrifugation montre quelques cellules épithéliales, des hématies en assez grand nombre, elles présentent presque toutes des déformations plus ou moins avancées. L'exsudat albumineux ne présente aucune particularité, c'est une substance amorphe prenant les colorants en masse et contenant de nombreux leucocytes.

Examen du foie. — Pas de lésions des espaces portes.

Avec la coloration au Van Gieson, on ne constate pas de lésions scléreuses anciennes.

On remarque surtout de la dilatation des veines sus-hépatiques, il y a de plus congestion intense des capillaires afférents à ces vaisseaux.

Quelques hémorragies interstitielles.

Examen du rein. — Il y a bien une rétraction manifeste des épithéliums des tubes contournés, le volume total du rein n'était pas du reste augmenté ; il n'y a pas cependant la cariolyse observée par M. Lemoine. Les noyaux sont nette-

ment visibles, leur coloration est normale. Les bouquets glomérulaires sont condensés. La cavité glomérulaire est agrandie ; mais il n'existe pas de croissants albumineux, quelques exsudats sont visibles seulement en certains points. Nous avons donc vu avec des lésions amenant la mort au troisième jour se produire l'aspect histologique décrit par Lemoine au bout de deux à trois semaines d'intoxication au minimum. Cette rapidité de production est due apparemment à l'accumulation des lésions qui se surajoutent. Il y a peu d'hémorragies interstitielles. Les lésions d'endartérite ne se révèlent que par une exagération sensible du nombre des noyaux endothéliaux. Nous verrons dans une autre observation que ces noyaux peuvent présenter une tuméfaction très notable au point de produire des saillies dans la lumière des vaisseaux; qu'ils se colorent anormalement avec une teinte très foncée particulière.

Les veines ne présentent pas de lésions d'endophlébite ; remarquons cependant que les veines deviennent imperméables malgré les précautions d'asepsie les plus minutieuses.

L'oreille mise à nu par épilation est passée à la teinture d'iode puis à l'alcool et essuyée avec une compresse stérilisée les solutions sont stérilisées minutieusement et malgré ces précautions l'oblitération se présente dans 70 o/o des cas.

OBSERVATION II

Lapin n° 2. — Femelle du poids de 2 kgr. 250 très vigoureuse. Donne des urines normales.

2 septembre 1910. — A 10 h. 35 du matin, injection dans

la veine marginale de l'oreille gauche de 0,002 de strophantine pure cristallisée. Aussitôt après l'injection l'animal présente de violents mouvements de défense, le dernier de ces mouvements se termine par une contracture en orthotonos généralisé, la tête est à l'état d'hyperextension ainsi que les membres, à 10 h. 42, relâchement graduel et légère diurèse à la suite de la paralysie débutant aux sphincters. Les premiers auteurs voyaient là un spasme vésical, hypothèse inadmissible en face d'un poison à action paralysante. On recueille 10 centimètres cubes de cette urine trouble.

10 h. 45 : le cœur est très rapide, la contracture a cédé totalement ; le cœur conserve néanmoins son accélération initiale. La dyspnée que présente l'animal à cet instant est intense, la mydrias apparaît et phénomène frappant qui s'est reproduit fidèlement en chacune de nos expériences et sur laquelle aucun auteur n'a insisté, une exophtalmie véritablement effrayante projetant en avant les globes oculaires qui entraînent avec eux les replis conjonctivaux.

10 h. 50 : le cœur ralentit subitement son rythme et les pulsations cardiaques devenues violentes ébranlent le corps atone de l'animal.

10 h. 52 : le cœur bat plus faiblement, le nombre des pulsations descend irrégulièrement jusqu'à 8 pulsations à la minute.

11 heures : à cet instant, l'animal a une miction abondante 50 grammes environ.

Le cœur présente quelques frémissements vibratoires donnant à l'auscultation l'impression du muscle en activité contractile ; puis plus rien. La section des artères de l'oreille ne donne plus de sang. On fait l'autopsie immédiate.

Les poumons sont normaux d'aspect, ne présentant ni œdème ni suffusion sous-pleurale; ce qui frappe c'est la distension des gros vaisseaux du cœur et des oreillettes, les ventricules non contractés en forte systole comme il est de règle lors d'une intoxication à dose moyenne sont dilatés par du sang noir et poisseux.

On pince les vaisseaux du cœur par deux ligatures et on le transpose en liquide de Kaiserlinn, il présente alors par comparaison avec un cœur normal un volume énorme pour un animal de cette taille.

Son grand diamètre de la base à la région apexienne peut être évalué à 4 cm. 5 environ, son diamètre transverse suivant la limite auriculo-ventriculaire à 3 cm. 5, il est d'une teinte sombre cyanotique, les veines coronaires distendues atteignent un diamètre de 5 millimètres, dimension considérable pour un organe normalement aussi petit.

Les anses intestinales présentent encore un péristaltisme intense à la main qui s'en empare, elles donnent une sensation d'hypertermie anormale. On n'observe pas de pointillé hémorragique, en particulier sur l'intestin grêle.

La vessie est à peu près vide, ne semble pas notablement modifiée dans son aspect.

Contrairement au schéma classique (Voir th. Brissaud. Toulouse, 1904) nous avons observé une accélération assez persistante à la première période, la deuxième période caractérisée par le ralentissement des pulsations cardiaques et leur cessation progressive s'est fait attendre et n'a pas suivi la décroissance en lysis habituelle de la troisième période; elle s'est effectuée très irrégulièrement. La contracture en forte systole observée à la quatrième période ne s'est pas présentée,

les ventricules étaient gorgés de sang. Il paraît logique d'interpréter, faute de contrôle visuel, le frémissement ultime entendu à l'auscultation comme caractéristique des dernières contractions auriculaires.

Enfin comme nous avons pu l'observer nous-même après la défaillance terminale, il ne se produit pas de rigidité cadavérique bien caractéristique, mais une atonie qui conserve aux membres la position qu'on leur fait prendre et cela sans aucune résistance à vaincre comme il est habituel.

Examen macroscopique du rein. — Rein gros 12 gr. (!) (Lapine de 2 kgr. 250). Congestion (sang noir), la capsule se décortique bien ; les urines étaient normales vingt-quatre heures avant l'injection suivie de mort.

On trouve les urines très nettement albumineuses, la réaction de Mayer à la phénolphtaléïne est peu nette ; à l'examen microscopique on ne reconnaît pas d'hématies même cranelée.

Il y a quelques cellules épithéliales rénales de petites dimensions et de plus grandes, des cellules vésicales ou vaginales.

L'urine se putréfie vite, le micrococcus ureæ abonde malgré la date récente du prélèvement.

A l'examen microscopique on constate sur le rein les lésions suivantes :

Hémorragies considérables péri-vasculaires en général. Les capillaires sont distendus à l'excès. Les lésions d'endartérite, vu la rapidité de production des lésions, ne sont pas apparentes. Pas d'altérations fines des épithéliums. Il y a un état de turgescence de tous les éléments du rein, qui se trouvent œdématiées dans leur totalité. Le glomérule et les tubes contournés paraissent surtout présenter ces lésions à

leur maximum. La cavité glomérulaire n'est même pas apparente. En résumé on observe ici surtout de la congestion considérable sans lésions bien appréciables. Sauf l'apparence d'hyperactivité que présente la glande on pourrait prendre ce rein comme type de rein normal.

OBSERVATION III

Lapin nº 3. — Femelle du poids de 2 kgr. 500 très saine. Les urines sont normales.

5 septembre 1910. — 11 h. 30 du matin : on injecte dans la veine marginale gauche la valeur d'un centimètre cube d'une solution aqueuse au 1/30 fraîchement préparée d'extrait sec de strophantus. C'est cet extrait qui a servi à préparer la strophantine de l'expérience précédente.

Pour ne pas altérer les propriétés des corps accompagnant la strophantine on a stérilisé par syndallisation. L'extrait sec obtenu par M. Catillon à notre intention avec les semences du Kombé donne 150 grammes de produit pour 1.000 grammes de semences, qui peuvent fournir 9 gr. 50 de strophantine pure cristallisée. La quantité de strophantine injectée correspond donc à 9,50 : 150 : 30 = 0 gr. 0021.

11 h. 31 : aussitôt après l'injection l'animal présente trois secousses cloniques, l'accélération cardiaque n'a pas été perceptible ; on sent un thrill à la région précordiale, le cœur est vibrant et déjà ralenti ; l'animal ne présente pas de dyspnée.

11 h. 35 : exophtalmie considérable apparaît avec la mydriase, elle est accompagnée de hernie des culs-de-sac conjonctivaux de la commissure palpébrale interne.

La sensibilité cornéenne conservée disparaît aussitôt, le cœur s'arrête brusquement, produit quelques rares contractions isolées puis s'arrête, il est 11 h. 36. On n'obtient pas d'urine par cathétérisme de l'urèthre ni par la ponction de la vessie.

Il y a des suffusions sous-pleurales, les reins sont congestionnés mais ne paraissent pas présenter le même aspect que dans le cas précédent malgré la similitude des doses employées.

Il y a, contrairement à ce qu'on a observé avec la même dose de strophantine pure, peu de lésions vasculaires. Pas de proliférations endothéliales, la lésion étant par trop suraiguë ; mais il n'y a pas même ces hémorragies interstitielles si nombreuses observées sur l'autre sujet où l'on voyait les hématies dissocier, par leur brusque éruption, le parenchyme rénal. Malgré la rapidité des lésions on observe des amas nodulaires de cellules lymphatiques au niveau des glomérules. Il n'y a pas de dégénérescence nucléaire appréciable, la cavité des tubes est à peu près normale, les tubes de la papille sont proportionnellement moins distendus. La distension se présente surtout au niveau des capsules de Bowmann, on ne peut pas déceler pourtant la présence d'exsudats albumineux ni de croissants dans la cavité glomérulaire. En résumé, nous n'observons pas les lésions grossières d'irritation observées sur le précédent sujet. Deux phénomènes peuvent l'expliquer : 1° une mort trop rapide empêchant les événements de s'enchaîner dans leur ordre naturel en précipitant leur marche ; il faudrait alors admettre que les substances accompagnant la strophantine dans l'extrait de strophantus sensibilisent son action sur le cœur

en exagérant la susceptibilité du myocarde au poison.

Ou bien, deuxième hypothèse, que ces substances que nous verrons douées de propriétés toxiques et irritatives jouent un rôle effectif pour préserver l'appareil vasculaire du rein des lésions observées avec la strophantine pure. Cependant écartons cette hypothèse si plaisante au premier abord et considérons plutôt cette action en raisonnant par analogie comme due à une exagération du pouvoir toxique général de la strophantine.

OBSERVATION IV

Lapin n° 4. — Mâle très vigoureux du poids de 2 kgr. 300. Urines obtenues par cathétérisme : normales, exemptes d'albumine et de sang, l'animal est de plus d'apparence saine et robuste il se débat violemment au moment où on s'en empare et mord l'aide qui va l'immobiliser sur l'appareil ; on lui fait ingérer le 4 septembre 1910 8 centimètres cubes d'une solution dans l'eau stérilisée de cantharidate de potasse à 1 milligramme par centimètre cube, la quantité équivaut à 5 milligrammes de cantharidine pure ; le cantharidate de potasse se dédouble en effet en présence des solutions faibles (acide chlorhydrique du suc gastrique par exemple) non pas en acide cantharidique, mais de nouveau en cantharidine et chlorure de potassium. Pour faciliter cette action nous avons aspergé la luzerne de notre lapin d'une solution très étendue d'acide tartrique.

L'ingestion du liquide n'a pas paru incommoder l'animal par sa vive action locale, irritante, caustique dans le cas

particulier. Un lapin témoin n° 5 est mis au même régime, ce dernier pèse 1.600 grammes environ.

OBSERVATION V

Ce jeune lapin d'un poids si faible est misérable d'aspect ; le dos est amaigri, les oreilles très pendantes, il est très peu actif dans sa cage, néanmoins il se nourrit de bon appétit et ne tarde pas à prendre un peu de poids, ses urines sont exemptes d'albumine et de sang (cathétérisme vésical). On laisse pendant trois jours ces deux animaux en observation afin de recueillir leurs urines et de constater la présence d'une trace très appréciable d'albumine dans les urines du lapin ayant ingéré les 5 milligrammes de cantharidine. Aucun vomissement ne s'en est suivi, les selles ont eu leur consistance habituelle. L'animal nous a paru présenter surtout au moment du cathétérisme du priapisme très marqué.

7 septembre 1910. — 10 heures du matin : on lui injecte au bout de ce laps de temps, grandement suffisant pour satisfaire à l'élimination de la cantharidine, un demi-centimètre cube d'une solution isotonique à 1/1000 de strophantine cristallisée, abaissée encore par addition de sérum artificiel au taux de 1/5, la quantité injectée correspond donc à 2 dixièmes de milligramme de strophantine cristallisée; cette dose qui n'est pas mortelle pour un poids de 2.300 ne semble pas incommoder l'animal pour repère disons qu'elle correspond à 5 divisions de notre seringue.

On observe (dans la suite) une augmentation très nette de

l'énergie des pulsations cardiaques et leur ralentissement très appréciable vers 100 à la minute. Pas de diurèse.

On a injecté dans le temps le plus rapproché possible au témoin $\frac{5^{\text{div}} \times 1650}{2300} = 3^{\text{div}}\ 58$ soit un peu moins de 4 divisions de la seringue en cristal de Luer de la même solution, cette quantité correspond à 0 mgr. 1, de quantité proportionnée au poids de l'animal (1 kgr. 650) et à la quantité injectée à l'animal précédent du poids de 2 kgr. 300. La proportion est donc $\frac{2,1 \times 3,58}{5} = 1$ dcmgr. 4, ce dosage pondéral de quantité si minime est impossible pratiquement avec le corps à l'état sec, mais il est rigoureusement exact avec l'emploi d'une solution mère aussi bien préparée que put être la nôtre qui le fut par M. Catillon et aussi à condition d'employer une seringue en verre de forme assez allongée pour voir nettement les divisions exactement graduées. La seringue fine dite de Barthélemy, modèle en verre, serait même idéale pour cet usage avec une graduation normale en dixième de centimètres cubes.

Après l'injection : parésie légère des deux sujets en expérience.

Miction et selles normales ; ils mangent de bon appétit et sont très vigoureux.

10 septembre 1910. — 10 heures du matin. Injection d'une nouvelle dose de strophantine cristallisée ; les quantités sont les mêmes. Un demi-centimètre cube et moins de 4 dixièmes de centimètre cube pour le jeune, mais les dilutions sont diminuées de moitié ce qui correspond donc à 4 dixièmes de kilogramme pour le lapin n° 4 et à 2 dixièmes de milligramme pour le lapin n° 5.

A 11 heures les deux animaux mangent de bon appétit ; ne paraissent nullement inquiétés par cette dose toxique ; le cœur est fort, un peu ralenti.

12 septembre. — 9 h. 32 du matin : nouvelle injection de 0 mgr. 4 au lapin n° 4, et à une minute d'intervalle, à 9 h. 33 du matin ; moins de 0 mgr. 3, pour le n° 5.

Le premier lapin très vigoureux a quelques secousses musculaires, le cœur très rapide presque incomptable ne d onn bientôt plus que quelques contractions plus fortes et très espacées.

11 h. 35 : tout indice de la vie a disparu, le léger myosis de la rigidité cadavérique est déjà apparu.

11 h. 40 : le lapin 5 tombe sur le côté droit, il se relève légèrement, la salivation est abondante ; il cherche de ses pattes antérieures, ainsi que nous avons pu le voir chez les individus précédents, à se débarrasser de la saveur très désagréable que semble posséder à cet instant sa salive.

La strophantine par voie veineuse est donc très rapidement éliminée d'une façon massive par les glandes salivaires.

11 h. 45 : dyspnée marquée; l'animal réagit bien aux excitations : cœur très ralenti, 58 à la minute.

11 h. 48 : miction très abondante, 40 grammes.

11 h. 54 : plus de mouvements respiratoires sensibles. Péristaltisme intestinal intense. Aucun indice de vie appréciable. La survie malgré l'état de déchéance de l'animal a été de beaucoup supérieure à celle du premier. Nous croyons qu'avec un animal plus vigoureux et une dose optima, difficile à bien fixer du reste, nous aurions eu un résultat peut-être plus probant encore. Par ce manque de préparation même ce résultat sans artifice est néanmoins très convaincant.

Résumé des lésions de la néphrite stophantinienne

Nous avons pu, grâce à l'obligeance de notre maître M. Letulle, isoler les lésions délicates qui portent sur les épithéliums du parenchyme rénal, les coupes d'organes prélevés immédiatement et fixés au liquide de Saner décèlent des lésions dont l'authenticité est peu discutable vu la perfection de la technique employée.

Les lésions les plus importantes à notre avis, non par leur prédominance mais par les dangers qui peuvent résulter de son emploi en injection intraveineuse, consistent en des lésions typiques d'endartérite confirmée; dans les artérioles, souvent dilatées, on observe une exagération marquée du nombre des noyaux endothéliaux. Dans les vaisseaux les plus petits on voit ces noyaux faire saillie ; dans la lumière ; ils prennent vivement le colorant en présentant une teinte noirâtre tout à fait anormale. Ces lésions suraiguës suivies de mort au troisième jour sont trop rapides pour comporter une prolifération de la tunique interne ou une desquamation en masse de l'endothélium.

Les capillaires sanguins ne présentent pas une quantité anormale de leucocytes, ceux qui s'y observent ne présentent aucune lésion protoplasmique ni nucléaire appréciable.

Cette congestion intense des capillaires qui ne s'ac-

compagne pas d'hyperleucocytose est tout à fait remarquable,

Les glomérules sont tuméfiés, l'infiltration œdémateuse porte sur le tissu interstitiel situé entre les anses glomérulaires ; il est le siège en certains points d'une diapédèse marquée. Les noyaux s'y montrent en quantité exagérée sans figure de caryokinèse.

La surface du bouquet glomérulaire ne présente pas d'îlots diapédétiques; en certains points on trouve une exagération du nombre des noyaux endothéliaux de la capsule de Bowmann, mais pas de prolifération nette.

Les anses glomérulaires elles-mêmes ne présentent pas de prolifération ni de tuméfaction. Par endroit cependant on voit les cellules endothéliales tuméfiées présentant des noyaux trop saillants et trop rapprochés.

Il n'y a pas de croissants albumineux dans la capsule de Bowmann ; il y existe néanmoins un exsudat vivement teinté présentant des leucocytes en quantité assez considérable et quelques rares hématies.

A ce stade des lésions (mort le troisième jour) les altérations tubulaires n'ont pas gagné la totalité de l'arbre urinaire.

Les tubes contournés présentent néanmoins des lésions très appréciables. Certaines cellules sont gonflées et présentent une raréfaction du protoplasme dans la région périnucléaire, cette liquéfaction partielle s'accompagne d'homogénisation de la région des brosses. Mais il nous a été impossible de déceler

comme on l'obtient avec la cantharidine des lésions de chromatolyse et d'altérations nucléaires, le noyau est toujours bien net prenant les colorants vivement mais sans excès. Contrairement à M. Lemoine nous ne voyons pas à cette même phase aucune altération nucléaire.

La couche des bâtonnets est lisse et uniforme, la couche des brosses semble disparue lorsqu'elle ne s'est pas homogénéisée comme nous l'avons vu plus loin. A cette tuméfaction œdémateuse qui fait saillie dans la cavité tubulaire succède par expression et libération de ces sucs protoplasmiques un aspect spécial d'épithélium aplati au lieu de cubique qu'il était précédemment.

Dans les grands tubes les lésions sont moins apparentes encore ; dans les papilles par exemple où ne trouve que des leucocytes en quantité appréciable ; les glomérules qui présentent seuls une légère infiltration diapédétique ont dû leur donner naissance. Aux endroits d'excrétion, maxima du poison, au niveau des tubes contournés ils font totalement défaut.

Nous avons recherché par coloration de Van Gieson, si des lésions anciennes ne nous induisaient pas en erreur. Nous n'avons relevé aucune trace de sclérose.

OBSERVATION VI

Lapin mâle très vigoureux de 2 kgr. 150.

11 septembre 1910 — Vers 10 heures on fait ingérer au lapin par gavage la valeur de 50 centigrammes d'acides albumines extraits du strophantus et privés de strophantine. L'animal est mis au régime ordinaire ; dans la suite, une heure après, en observe quelques tentatives de vomissements ; les selles sont de consistance normale, ne sont pas sanglantes et les urines assez abondantes ne contiennent ni sang ni albumine.

12 septembre. — Dose moindre, 20 centigrammes, délayés dans eau tiède. On n'observe rien d'anormale, la diurèse est abondante.

15 septembre: — Même dose. Rien d'anormal.

Pour confirmer notre opinion nous avons ingéré la valeur de 10 centigrammes de ces corps albuminoïdes séparés il est vrai de la résine verte présente dans les graines.

Le taux normal de nos urines monta à près de 3 litres. M. Catillon éleva personnellement son taux urinaire de 1.800 grammes à 2.500 grammes et présenta pendant plusieurs jours des mictions abondantes et répétées.

INDICATIONS

Ces constatations nous poussent à abandonner le corps bien défini et par là même toujours préférable à employer qu'est la strophantine.

Il n'y a pas lieu de nous surprendre ni croire à un sacrifice à la routine ; n'avons-nous pas vu nos maîtres les plus éminents associer en thérapeutique la macération de feuille de digitale au produit si parfait que peut être la digitaline cristallisée. Quels effets différents ne sont pas obtenus aussi par l'association de la teinture ou de la macération d'écorces de quinquina à la quinine.

Nous obtiendrons des effets tonicardiaques identiques sinon supérieurs en associant la strophantine aux substances étrangères qui lui sont jointes dans l'extrait de strophantus.

L'injection de la solution aqueuse isotonique stérilisée mérite des essais répétés ; nous n'avons pu nous résoudre à l'essayer en injections intra-musculaires profondes car elles nous ont paru nettement douloureuses sur les animaux que nous avons mis en expériences.

Il est préférable d'augmenter les doses et de recou-

rir aux granules d'extrait de strophantus administrées par la voie gastrique.

La médication par le strophantus est d'une ressource suprême, dans les asystolies surtout d'origine mitrale par son activité (alors même que le cœur ne répond plus à la digitale), par sa rapidité d'action (moins de trois minutes par les injections intra-veineuses), par l'absence d'accumulation vraie du produit dans l'économie, par son action élective sur le myocarde seul, respectant les vaisseaux dont elle n'amène pas la vaso-constriction si fatigante pour le cœur.

Enfin elle donne au malade, alors même qu'il est en proie à l'orthopnée, une sensation de bien-être procurée par elle seule, comme le dit M. Vaquez.

N'exagérons pas en lui demandant une diurèse considérable, telle la débâcle urinaire de la digitaline ; nous bornant aux doses modérées toni-cardiaques nous favoriserons toujours l'action d'un diurétique direct comme la théobromine, peut être restée sans effet étant employée seule.

CONCLUSIONS

Les effets obtenus récemment en France et à l'étranger avec les différentes strophantines sont à tel point variables qu'il y aurait lieu de réglementer leur préparation d'une manière rigoureuse.

L'unification des produits ne ferait pas le choix du strophantus kombé donnant une strophantine pure cristallisée bien dosable : son activité est moyenne et n'est pas sujette à de grandes variations.

En général les alcaloïdes et les glucosides possèdent des isomères de propriétés chimiques analogues mais de toxicité bien différente. Seule l'analyse polarimétrique pourrait donner des résultats probants sur la valeur des strophantines.

Pour obtenir une diurèse efficace dépassant le léger effet obtenu par la seule action cardio-tonique il faut notamment dans les injections intra-veineuses employer des doses atteignant la limite de *toxicité*. L'action de la strophantine porte alors sur le paren-

chyme rénal dans sa totalité. Ces lésions observées précédemment avec le strophantus se reproduisent avec le principe actif obtenu à l'état de pureté absolue comme nous avons pu le constater.

Cette action sur le rein explique un grand nombre de cas mortels enregistrés à la suite de son emploi. D'après les travaux récents il faudrait faire entrer en ligne de compte le régime suivi par le malade, les altérations du sang même, quoique l'action hémolysante de la strophantine ne soit pas prouvée.

Les lésions d'endartérite que nous avons constatées semblent la contre-indiquer lorsqu'il y a à craindre l'existence de lésions des vaisseaux coronaires.

La strophantine ne s'accumule pas ; mais les lésions rénales, en particulier, se surajoutent, pouvant amener avec une dose inoffensive sur un sujet indemne les accidents les plus graves. Devant l'insuccès d'une première dose il est donc dangereux d'insister en la répétant. Il peut en effet à cette limite apparaître d'emblée, les accidents suraigus de l'insuffisance rénale complète. Son emploi est par là même contre-indiqué au cours du mal de Bright et des dégénérescences du rein.

Les substances qui accompagnent la strophantine dans l'extrait ne paraissent pas isolément douées d'un pouvoir toxique ou irritant comme on l'a cru. Elles paraissent diurétiques et *sensibilisent* l'action de la strophantine aussi bien pour la production des lésions irritatives que pour la production des effets thérapeutiques souvent remarquables.

Il importe, en résumé, de se renseigner avant l'emploi de la strophantine ou mieux de son extrait administré par voie gastrique de l'état du filtre rénal qui doit répondre à une action très énergique.

Vu : le président de la thèse,
PIERRE DELBET

Vu : le Doyen,
LANDOUZY

Vu et permis d'imprimer :
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris
Pour le Vice-Recteur
L'Inspecteur d'Aeadémie,
ISTRIA

BIBLIOGRAPHIE

1802 De Candolle. — *Bulletin Société philomatique.*

1864 Aubry Leconte. — *Revue maritime et coloniale*, mai.

1864 Touchard. — Thèse de Montpellier.

1865 Pélikan. — Académie des Sciences.

1865 Fraser (d'Edimbourg). — *Proced. of the Royal Society of Edimbourg.*

1872 Polaillon et Carville. — *Archives de Physiologie.*

1872 Fraser. — *Journal of anatomy and Physiology.*

— *Centralblatt*, aout.

1885 — *British medical Journal*, 14 novembre.

1887 — *British medical Journal*, janvier.

1887 Hardy et Gallois. — Société de Biologie.

— *Journal de Pharmacie et Chimie.*

1887 Deniau. — *Bulletin de Thérapeutique.*

1887 Poulet. — *Bulletin de Thérapeutique*, décembre.

1887 Catillon. — Société de Thérapeutique, novembre.

1887 Adrian et Bardet. — *Composition chimique des Strophantus*, nouveaux remèdes.

1887 Pins (de Vienne). — *Revue générale clinique et thérapeutique.*

1887 Elborné (William). — *Pharmac. Journal.*

1887 Helbing. — *Pharmac. Journal.*

1887 Gley et Lapicque. — Société de Biologie.

1887 Lépine. — *Semaine médicale*, novembre.

1887 Cazeaux. — Thèse de Paris.

1887 Eloy et Huchard. — *Revue clinique et thérapeutique*. Ex. Garcin.

1887 Gérard. — *Strophantus et Strophantine* (*Pharmac. Journal*, p. 923).

1887 Grognier. — Thèse de Montpellier.

1887 Combemalle et Mairet. — *Montpellier médical*, novembre et décembre.

1887 Lewin. — *Strophantin in Berliner Klin. Wochenschrift.*

1887 Merck. — *Circular Jaresb. Beck.*

1887 Buttin. — *Quelques mots sur les Strophantus.* Société vaudoise de Médecine, sept. Ac. des Sc., juill., p. 392, 1162.

1888 Arnaud. — *Préparation de la Strophantine.*

1888 Gley. — *Toxicité de la Strophantine.* Compte rendu de l'Académie des Sciences, p. 107-348.

1888 Gratz. — *Clinique médicale*, n° 45.

1888 Bailly. — Thèse de Nancy.

1888 Sée (Germain) et Gley. — Académie de Médecine.

1888 Mayeur. — Thèse de Lille, observations de G. Lemoine. Société de Biologie, novembre.

1888 Blondel. — *Stroph. du commerce. J. de Phar.*, février.

1888 Delacroix. — Thèse de Paris.

1889 Yahoubian. — Thèse de Paris.

1886 Gley. — *Action anesthésique de la Stroph. ouabaïne.*

1886 Laborde. — *Strophantine, Digitaline et Spartéine.* Société de Biologie, 23 février.

1889 Fraser. — Veber *Strophantin.* (*British medical Journal* 23 juillet).

1889 Bucquoy. — Académie de Médecine, janvier.

1890 Beringer. — *Teinture of Strophantus* (*American Journal Physiol.*, avril et novembre.)

1890 Panas. — *Anesthésie locale par Strophantine.* Ac. de Méd., 18 février.

1890 Bucquoy. — *Propriétés cardiaques du Strophantus.* Nouveaux remèdes.

1891 Hartwick. — *Arch. de Pharm.*, p.401 (3o de 3° série.)

1892 Blanc. — *Revue de Thérapeutique*, p. 155.

1894 Planchon. — *Etude sur les Apocynées employées en Thérapeutique.*

1896 Stewart. — Association médicale britannique.

1900 Minvielle. — Thèse de Toulouse

1904 Brissaud. — Thèse de Toulouse.

1904 Frohner. — *Monatsh. f. prakt. Thierh.* Stuttgart, XVI, 40-47.

1904 Regenbogen. — *Monatsch. f. praktt. Tierh.* Stuttgart, 418-457.

1906 Frænkel. — *Verhandl. d. k. b. innere Med.* Wiesb., XV, 257-266.

1906 Hochbeim. — *Zentralbl. f. Med.* Leipzig, XXVII, 65-83.

1906 Von den Velden. — *Munchen Med. Wochenschrift.*, LIII, 2137-2140.

1906 Mendel. — *Therap. d. Gegenw.* Berlin, XLVII. 447-453.

1906 Haxenfeld. — *Budapecti orv. insag.*, 968-987.

1907 Schœnheim. — *Wien med. Presse.*, 1435-1940.

1907 Hedinger (Max). — *Muncher Med. Wochenschrift*, 2020-2022.

1907 Schalij. — *Vederl. Tijdschrift voor Senask.* Amsterdam, 1464-1469.

1907 Schwartz (G.). — Société de Thérapeutique, novembre.

1907 Stork. — *Deutsche Med. Wochenschrift.* Leipzig, XXXIII, 451-455.

1907 Pratt — *J. Therap. and Dietel.* Boston, II, 98, 111.

1907 Veber et Vanderwelde (A.-J.-J.). — *Die hemolytische Workung von Digital und Strophantin.* (*Zentrallblatt f. d. gesantg. d. Med. Wien und.* Leipzig, III, 201.)

1907 Lust. — *Deutsches arch. f. Klin. Med.* Leipzig, XCXX, 282-302.

1907 Thoms. — *Berl. Klin. Wochenschrift*, XLIX.

1907 Pouchet. — *Traité de Pharmacologie.* Paris.

1907 Burcke. — *Lancet clinic. Cincinnati,* XCVIII, 604.

1908 Danielopoulo. — *Action de la Strophantine en injection intra-veineuse* (*Archives des Maladies du Cœur.* Paris, 624-635).

1908 Hœpffner. — *Beitrage zur intravenœsen Straphantin therapie* (*Deutsche Arch. f. Klin. Med.* Leipzig, 485-496).

1908 Von Siewert et Heubner. — *Ueber Druchmessung im Herzen im besondere bei Strophantinvergiftung* (*Arch. f. exp. Path. und Pharmakol.* Leipzig, 496-503).

1908 Zilberberg. — *Action of Strophantin* (Bœhringers) (*Russh. Vrach.* Saint-Pétersbourg, 1192-1195).

1908 Santesson. — *Intravenœsa Strophantin injektioner Hygiea.* Stockolm, 295-305.

1908 Meyer. — *Arch. d. Pharm.* Berlin, 541-545.

1908 Liebermeister. — *Munchen Med. Wochenschrift,* 1361.

1908 Mines. — *J. Physiol. London,* 37-49, XXXVII.

1908 Tigerstedt. — *Archiv. f. Physiol.* Leipzig, XX-115-151.

1908 Maurel. — Société de Biologie. Paris, LXIV, 315-317.

1909 Crispolti. — *Policlinic. Roma,* XVI, Sez. Med., 248-261.

1909 Deganello. — *Policlin. Roma,* XVI, Sez. Med., 38-48.

1909 Hatcher. — *American Journal Physiology.* Boston, XXIII, 309-323.

1909 Hatcher et Bailey. — *Proc. Soc. Exp. Biol. et Med.* New-York, V, 88.

1909 — *J. Am. m. Assoc.* Chicago, 1909, LII, Sa 10.

1909 Mayor (Genève). — Soc. de Thérapeutique, 24 mars.

1909 Vaquez et Leconte. — Soc. de Méd des Hôpitau , 26 mars.

1909 Chauffard et Troisier. — Soc. Méd. des Hôpitaux, 2 avril.

1909 Barié. — Société de Méd. des Hôpitaux, 4 juin.

1909 Pedebidou. — Compte rendus de l'Academie de Sciences.

1910 Huchard (d'après). — *Revue des Alcaloïdes*, p. 1918 à 1928.

TABLE DES MATIÈRES

PREMIÈRE PARTIE

Etude pharmacologique des Strophantines

Chapitre I. — Intérêt que présente l'étude de la Strophantine au point de vue des dangers que peut comporter son emploi. — Variabilité d'action suivant les provenances, suivant les espèces employées. — Nécessité de réglementer sa préparation en France. — Unification des strophantines. — Choix du strophantus kombé comme type donnant la strophantine pure cristallisée. — Altérations subies par la manipulation, la torréfaction partielle des graines. — Ce qu'il faut en penser. — Caractères différentiels des bonnes semences. — Falsification par épuisement alcoolique, par adjonction de graines étrangères. Valeur thérapeutique des produits du strophantus gratus ou strophantus glabre du Gabon. — Ouabaïne et strophantine. — Les strophantines. — Isomérie et action polarimétrique..... 9

Chapitre II. — Nécessité de l'emploi d'un produit cristallisé. — Erreurs causées par la variabilité des teintures. — Le Codex formule sa préparation. — Réaction d'Helbing, caractéristique de la strophantine. — Analyse quantitative de la liqueur de Fehling. — Analyse polarimétrique..... 16

DEUXIÈME PARTIE

Etude physiologique

Chapitre III. — Action irritante de la Strophantine employée même à l'état de pureté absolue. — Son

action sur le rein. — Historique de la question. — La diurèse est-elle corollaire de l'hypertension artérielle. — Action vaso-motrice. — Sensibilité de l'organisme envers la strophantine. — Travaux de Combemalle et Mairet et Lemoine de Lille. — Travaux sur les lésions irritatives observées sur l'intestin et le tube digestif. — Etudes récentes en Amérique sur les différentes strophantines et leur action suivant l'état du tube digestif. — Variation considérable suivant la voie d'admission. — Accoutumance et accumulation. — Action hémolysante douteuse. — Observation d'altération globulaire. — Pigment d'origine sanguine et exsudat plasmatique dans les urines. — Diurèse d'origine mécanique. — Diurèse par irritation. Quel est le principe même doué de cette action 17

TROISIÈME PARTIE

Observations cliniques

Chapitre IV. — Discussion de la Société médicale les Hôpitaux. — Cas suivi de mort chez un scléreux. — Autre cas chez un jeune malade sans grosses lésions rénales apparentes. — Cas de mort chez un néphrétique. — Autre cas chez un malade atteint d'insuffisance rénale. — Nombreux cas observés en Allemagne. — Hématuries. — Augmentation de l'albuminurie. Emploi malheureux dans un cas d'œdème cachectique avec dégénérescence probable des viscères. — Cas de M. Barié qui suggéra notre étude. — Insuffisance rénale suraiguë. —Observation d'urémie foudroyante consécutive à une injection d'un demi-milligramme de strophantine 31

Observations expérimentales.—Constatation de lésions causées par les teintures alcooliques..... 37

Chapitre V. — 1° Par le strophantus. Altérations

macroscopiques des viscères. — Travaux de Combemalle et Mairet. Observations de Grognier; emploi de la stophantine surtout amorphe, mais ses observations sont bien trop succinctes. — Travail remarquable de Lemoine et de son élève Mayeur. — Défauts de technique ou de préparation pouvant fausser légèrement leurs résultats..... 37

Chapitre VI. — 2° Par la strophantine pure (observations personnelles sur la strophantine cristallisée pure)..... 41

Expérience I (personnelle). Dose voisine de la dose mortelle 0,0004 ; répétée présente le phénomène d'anaphylaxie. La troisième dose moindre tue l'animal, quarante-huit heures depuis la première. — Autopsie et examen microscopique; cytologie des urines. — Discussion. — Le poison ne s'accumule pas mais les lésions se surajoutent, une dose minime peut arriver à causer par voie veineuse des accidents d'insuffisance rénale suraiguë. — On observe de l'anurie presque totale. — Examen histologique..... 41

Expérience II (personnelle). — Dose de strophantine toxique et massive 0,002. — Différent aspect des phénomènes consécutifs. — Diurèse abondante. — Mort en une demi-heure. — Lésions et aspect des viscères. — Examen chimique et cytologique des urines. — Examen histologique des lésions rénales. 44

Expérience III (personnelle). — Dose identique de strophantine mais à l'état d'extrait sec de strophantus en solution aqueuse et isotonique. — Mort plus rapide en six minutes. — Lésions grossières des organes. — Pas de diurèse. — Examen histologique..... 48

Expérience IV (personnelle). — On lèse le rein par l'absorption de cantharidine; le poison éliminé on injecte la strophantine aux doses toxiques. — Après la deuxième injection, mort subite, trois jours après le début de la première injection..... 50

Expérience V (personnelle). — Lapin témoin de l'expérience IV. — Quoiqu'en très mauvaise condition après la première injection il résiste près d'une demi-heure. — Examen histologique comparatif des lésions 51

Expérience VI (personnelle). — Injection journalière d'acides albumines du strophantus privées de strophantine. — Action diurétique manifeste. — Indications. — Ses grandes qualités..... 57

Conclusions. — Choix du strophantus kombé, en parculier de l'extrait sec..... 59

Lésions rénales qu'il n'influence pas..... 59

Lésions rénales qu'il détermine..... 60

Lésions rénales qui le contre-indiquent..... 60

Bibliographie. — Par ordre chronologique..... 65

IMP. DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE, JOUVE ET Cie, 15, RUE RACINE, PARIS